

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

(12) 中华人民共和国专利局

(11) 公开号 CN 1042474A



(18) 发明专利申请公开说明书

(21) 申请号 88109696.2

(51) Int. Cl.
A61K 31/725

(43) 公开日 1990年5月30日

(22) 申请日 88.11.10
(71) 申请人 济南军区药物研究中心
地址 山东省烟台市化工南路
(72) 发明人 于绍序 乐凤瑞 牟清华
杨群昌 杨卫东

(74) 专利代理机构 烟台市专利事务所
代理人 宫建华

C08B 37/06

说明书页数: 6 附图页数: 1

(54) 发明名称 果胶代血浆及制备方法

(57) 摘要

一种果胶代血浆及制备方法,其特征是把粉碎的植物果实用冷的酸水浸泡及热压处理后用碱水调其pH值,用有机醇、离子交换树脂反复精制得到的果胶再加入无机盐、葡萄糖、注射用水配制成液,含杂质少、水溶性好,在使用时不受血型限制、生产工艺简便、成本低、无副作用的优点,可广泛应用于临床注射,抢救各实体克患者等。

(52) 第1455号

权 利 要 求 书

1. 一种果胶代血浆，其中含有植物胶、无机盐、糖类、水，其特征是由

(a) 果胶的重量浓度为0.5~1.5% .

(b) 无机氧化物的重量浓度为0.8~1.0% .

(c) 葡萄糖的重量浓度为0.09~1.2% .

(d) pH值为3.5~5.5

余者为水组成。

2. 根据权利要求1所述的果胶代血浆，其特征是使用的果胶为苹果果胶，柚皮果胶，莢豆果胶，番木瓜果胶，大枣果胶，梨果胶，山楂果胶等。

3. 根据权利要求1所述的果胶代血浆，其特征是使用的无机盐是氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁。

4. 一种果胶代血浆用果胶的制备方法，其特征是在粉碎的植物果实中

(a) 加入粉碎果实重量1~6倍的 0.1~1.2% 重量浓度的酸性水溶液浸泡30~720分钟。

(b) 在温度为105~130℃，压力为0.1~2kg/cm²的条件下进行热压处理，然后分离热压处理后的溶液和残渣。

(c) 用碱水溶液调分离溶液的pH值为3.0~5.4。

(d) 用活性炭、有机硅、离子交换树脂反复精制分离溶液。

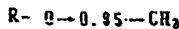
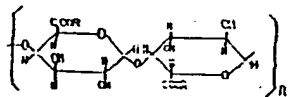
5. 根据权利要求1所述的果胶的制备方法，其特征是使用的碱水溶液是氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、硫酸钾，其重量浓度为4~32% .

6. 根据权利要求4所述的果胶的制备方法，其特征是所使用的有机硅是甲醇、乙醇、丙醇。

果胶代血浆及制备方法

本发明涉及医药用品。更详细地说是关于以植物果实中含有的植物胶为原料，经过加工处理后用于注射血液代用品的果胶代血素及其制备方法。

已知在植物果实中，如苹果、橘子、甜木瓜、大枣、梨、山楂、葡萄、荔枝等，含有一种叫做果胶的物质。其基本化学结构式是



分子量一般在10000—400000之间。这种高分子量的果胶质，经过水解处理后能得到一类低分子量的、较低分子量的、较高分子量的混合果胶，一般可以用于食品加工工业、食品的保鲜、饮料等，而能用于医药用品的果胶，尤其是能用于血浆代用品的果胶，由于要求质量高、分子量要求的范围窄、杂质少，制各工艺要求严格，所以在临床上一直没有得到广泛的应用。Hartman早在1941年就建议利用果胶作为血浆代用品。虽然对动物失血性休克有良好的疗效，但在大量和快速输入时，能引起呕吐，还有不同程度的蓄积毒性。其缺点主要是由于所得果胶产品纯度低、分子量分布范围大、酯化度低、水溶性差。

本发明者们为了解决上述缺点，经过锐意地研究，发现以植物的果实为原料，用稀酸水进行冷浸、热提、精制可以得到性能优异的果胶代血浆，至此完成了本发明。

即本发明的目的是提供一种能用于临床使用的果胶代血浆。在使用时无过敏反应、无变态反应、无蓄积毒症现象、无输血反应的果胶代血浆。

1003 本发明的第二个目的是提供一种原材料来源广泛、生产工艺

简便、成本低廉的果胶代血浆用果胶的制备方法。

本发明的第三个目的是为抢救失血性等各种类型休克患者提供一种不受血型限制、应急性强、可预制、储存、运输的、使用安全、有效的果胶代血浆。

为了达到上述目的，本发明是这样实现的：

在灭菌容器中加入

(a) 重量浓度为0.5~1.5%的果胶，

(b) 重量浓度为0.80~1.0%的无机氯化物，

(c) 重量浓度为0.09~1.2%的葡萄糖

(d) 调其pH值为3.5~5.5

然后用注射用水配制而成。

在本发明的果胶代血浆中所使用的果胶有苹果果胶、柚皮果胶、木瓜果胶、大枣果胶、葵茎果胶、梨果胶、山楂果胶等植物果胶，一般使用的是苹果果胶。

配制本发明的果胶代血浆所使用的无机盐是注射用的氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁等，一般使用的是氯化钠。

本发明中所使用的植物果胶是这样制备的：

(a) 首先把植物果实进行粉碎，在粉碎的植物果实中加入果实重量1~6倍的0.1~1.2%重量浓度的酸性水溶液浸泡30~720分钟，

(b) 在温度为105~130℃、压力为0.1~2kg/cm²的条件下进行热压处理，然后分离热压处理后的浆液和残渣，

(c) 用碱水溶液调分离溶液的pH值为3.0~5.0，

(d) 用活性炭、有机醇、离子交换树脂及吸附剂分离溶液，即可得用于代血浆的果胶。

制备果胶所使用的碱水溶液是氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾，其重量浓度为4~32%。

在精制果胶的水解分离溶液时，所使用的有机醇是甲醇、乙醇、丙醇，一般使用的是乙醇。

在精制果胶，配制果胶代血浆所使用的水是注射用水。

通过本发明的方法制备的果胶代血浆，有分子量范围窄，杂质少、水溶性好、疗效确切，安全性大，在使用时不受血型限制、应急性强，可制剂、储存、运输，生产工艺简便、成本低等优点，可以广泛应用于临床抢救各种类型休克和预防治疗冠心病等。

为了更好地说明本发明，下面通过实施例予以进一步的说明。

实施例1

称取花皮苹果141.35公斤，粉碎后加入 0.5% 的盐酸水溶液 170升，装入搪玻璃容器中，在105℃温度、压力0.2kg/cm²的条件下，处理40分钟，然后用10% 的氢氧化钠溶液调整pH值为5.2，分离杂质，使含乙醇量达52% 的沉淀胶，粗品的果胶加2倍水溶解，再用阳离子交换树脂柱进行精制，精制的果胶经脱水、干燥即得果胶代血浆用的果胶，其 $[\eta]_{NaCl}$ 65.0，M18082， $[\alpha]_D^{25}$ 233.53，—OCH₃8.75%，EI% 0.193。

实施例2

称取香水梨84.55公斤，粉碎后加入1.0% 盐酸水溶液93升，装入不锈钢容器中，在130℃温度，2kg/cm²的压力的条件下处理15分钟，然后用5% 的氢氧化钠溶液调pH值为5.4，分离杂质，其他处理条件同实施例1，得到的果胶其 $[\eta]_{NaCl}$ 67.0，M18526， $[\alpha]_D^{25}$ 236.31，—OCH₃8.58%，EI% 0.124

实施例3

称取国光苹果84.55公斤，其他处理条件同实施例1，这样得到的果胶其 $[\eta]_{NaCl}$ 77.6，M20835 $[\alpha]_D^{25}$ 233.61，EI% 0.135。

实施例4

取山楂洗净，去柄、萼、种子，称重1000克加入0.4% 盐酸水溶液2000毫升，冷浸12小时后在温度为110℃，压力0.4kg/cm²的条件下热压25分钟，过滤除渣，然后用10% 的氢氧化钠水溶液调其pH值5.2，静置4小时后分离杂质，母液加入乙醇使溶液含

乙醇量达54%。经分离聚膜净化，通过阳离子交换柱精制，分离脱水，干燥即得果胶代血浆用果胶。

实施例5

把630克氯化钠和氯化钙23克，氯化钾21克，葡萄糖77克，并调至pH值为4.0，溶于全量注射用水中，取出200毫升作稀释液，加入实施例1得到的果胶882克，升温至80℃，加入颗粒活性炭560克，搅拌10分钟，用注射用水补足至70000ml，经过滤检验合格后，分装、无菌处理，即可。

实施例6

用实施例2的果胶1512克，其他条件同实施例5。

比较例1

取苹果切片，浸于蒸馏水中，并在100℃煮沸7小时，浸液过滤并蒸发浓缩，然后按1:1的比例加入96%的乙醇沉淀，沉淀物加入水溶解再加盐酸水溶液使呈酸性，然后再加乙醇沉淀，所得的沉淀再次溶解用氢氧化钠中和，沉淀物用乙醇和乙醚洗涤后干燥，即得浅棕色无臭的果胶粉末。

由实施例5、实施例6、比较例1得到的果胶代血浆用于临床的效果如下：

临床用于预防治疗各类休克、血液稀释、冠心病等三百余例，均收到了较满意的效果。治疗创伤性休克、失血性休克、中毒性休克、烧伤性休克170余例，其中重度休克占52.1%，应用低分子苹果胶代血浆500~2500ml后，临床指标提示绝大部分病人的循环功能和休克征象均能得到迅速改善，随之和同时进行确定性处理，休克即可在数小时得到纠正，循环功能改善率为96.9%，休克复苏成功率为92.6%，用药前收缩压平均为 69.8 ± 2.5 (Sx) mmHg，用药后均迅速回升至平均数为 102.2 ± 1.8 (Sx) mmHg，提升了46.42%，呼吸、心率也相应得到改善，尿量91.3%患者有所增加，微循环明显改善，尚未发现有过敏反应、变态反应和蓄积症征象，亦未见出血倾向和输血反应，即使以每分钟80ml的

速度加压静脉快速输入时，病人亦无不逆或不良反应，肝功、肾功均有明显好转，血象和生化检查亦在正常范围之内。

血液稀释病人循环功能和心率均无变化，都顺利地施行了手术。小分子苹果胶代血浆治疗冠心病30余例，临床效果优于比较例1旋糖酐，临床突出表现是，自觉症状改善，脑，体力活动增加。

临床病例1

刘××，女，66岁，弥漫性腹膜炎中毒性休克，入院时血压测不到，脉搏、呼吸分别为120和40次/分，尿无。以每分钟30~40ml速度静脉快速输入苹果胶代血浆，日内两次输入总量为2500ml，病人复苏成功，血压达110/80mmHg，脉搏、呼吸改善，尿量达每小时80ml以上，微循环明显改善，治愈出院。

临床病例2

宫××，男，23岁，失液性休克，入院时，经补液治疗血压继续下降至78/60mmHg，以每分钟25ml的速度静脉快速输入苹果胶代血浆500ml，病人神志转清醒，四肢变暖，血压稳定在110/70~120/80mmHg，以至痊愈出院。

临床病例3

于××，男，32岁，创伤性休克，多处骨折，入院时，血压50/0mmHg，尿量无，经输液及升压药治疗均无效，即以每分钟66ml的速度加压快速静脉输入苹果胶代血浆1500ml，血压即回升至120/80mmHg，病情好转，四肢变暖，脉清有力；尿量增加，血压较平稳，微循环改善。

临床病例4

张××，男，58岁，离休干部，因冠心病而入院，每日静脉滴小分子苹果胶代血浆500ml，10日为一疗程，间休一周，又进行了第二个疗程，病人自觉症状明显改善，脑，体力活动增加，痊愈出院，八年后追访，病人再未明显发作，更未住院，一切正常。

附图的说明

图1 是苹果胶的红外光谱

图2 是苹果胶的核磁共振光谱

说明书附图

图 1

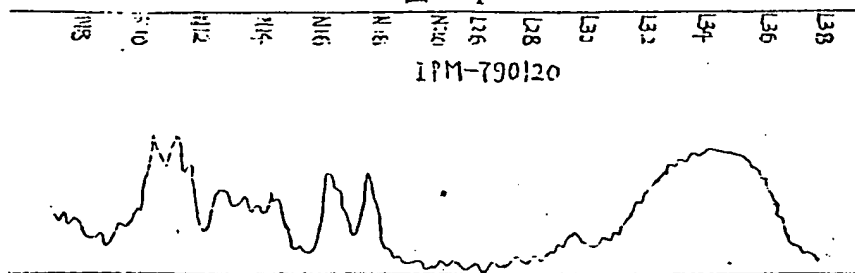


图 2

